

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 22 AOÛT 2002

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

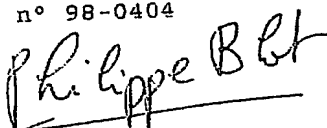
INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04
Télécopie : 33 (1) 42 93 59 30
www.inpi.fr

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 540 W / 300301

REMISE DES PIÈCES DATE 28 DEC 2001 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0117041 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE 28 DEC. 2001 PAR L'INPI		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE CABINET LAVOIX 2, Place d'Estienne d'Orves 75441 PARIS CEDEX 09	
Vos références pour ce dossier (facultatif) BFF 01/0562			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE Demande de brevet <input checked="" type="checkbox"/> Demande de certificat d'utilité <input type="checkbox"/> Demande divisionnaire <input type="checkbox"/> Demande de brevet initiale N° _____ Date _____ ou demande de certificat d'utilité initiale N° _____ Date _____ Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale N° _____ Date _____		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Composition pharmaceutique comprenant un inhibiteur d' α -glucosidase et un acide 4-oxo-butanoïque et son utilisation pour traiter le diabète.			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR Nom ou dénomination sociale Prénoms Forme juridique N° SIREN Code APE-NAF		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite» LIPHA Société par actions simplifiée 572028033 34, rue Saint-Romain 69008 LYON FRANCE Française	
Adresse Rue Code postal et ville Pays Nationalité N° de téléphone (facultatif) N° de télécopie (facultatif) Adresse électronique (facultatif)			

REMISE DES PIÈCES DATE 28 DEC 2001 LIEU 76 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0117041 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI		DB 540 W / 300391	
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>			BFF 01/0562		
6 MANDATAIRE Nom Prénom Cabinet ou Société N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel Adresse Rue Code postal et ville N° de téléphone <i>(facultatif)</i> N° de télécopie <i>(facultatif)</i> Adresse électronique <i>(facultatif)</i>			CABINET LAVOIX 2 Place d'Estienne d'Orves 75441 PARIS CEDEX 09 01 53 20 14 20 01 48 74 54 56 brevets@cabinet-lavoix.com		
7 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs			<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée		
8 RAPPORT DE RECHERCHE Établissement immédiat ou établissement différé			Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation) <input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat <input type="checkbox"/> Établissement différé		
Paiement échelonné de la redevance			Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES			Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence)</i>		
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes					
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)			Ph. BLOT n° 98-0404 		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI L. GUICHET

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

La présente invention concerne une composition pharmaceutique comprenant en tant que principes actifs un acide 4-oxo-butanoïque décrit dans WO 98/07681 et un inhibiteur d' α -glucosidase.

Elle a également pour objet l'utilisation d'un acide 4-oxo-butanoïque et d'un inhibiteur d' α -glucosidase pour la préparation d'une préparation médicamenteuse destinée à réduire l'hyperglycémie, plus particulièrement l'hyperglycémie du diabète non-insulino dépendant.

Le diabète est une maladie chronique présentant diverses manifestations pathologiques. Il est accompagné de désordres du métabolisme des lipides, des sucres et de désordres circulatoires. Dans de nombreux cas, le diabète tend à progresser en des complications pathologiques variées. Ainsi, il est nécessaire de trouver le traitement adapté à chaque individu souffrant du diabète.

Le syndrome d'insulinorésistance (syndrome X) se caractérise par une réduction de l'action de l'insuline (Presse Médicale, 26, n°14, (1997), 671-677) et est impliquée dans un nombre important d'états pathologiques tels que le diabète et plus particulièrement le diabète non insulino-dépendant, la dyslipidémie, l'obésité, l'hypertension artérielle, ainsi que certaines complications microvasculaires et macrovasculaires comme l'athérosclérose, les rétinopathies, les néphropathies et les neuropathies.

Pour traiter le diabète, les acides 4-oxo-butanoïques ont déjà été décrits dans la demande de brevet WO 98/07681. Certains de ces composés agissent sur la sécrétion précoce d'insuline de courte durée.

Les inhibiteurs d' α -glucosidase sont décrites comme des agents anti-hyperglycémiant et sont communément utilisés dans le traitement du diabète de type II (NIDDM). Ils agissent au niveau de la paroi intestinale en retardant le passage du glucose de l'intestin à la voie sanguine, diminuant ainsi le taux de glucose postprandial.

A titre d'inhibiteur d' α -glucosidase on peut notamment citer l'Acarbose, l'Emiglitate, le Miglitol et le Voglibose.

Des associations entre un inhibiteur d' α -glucosidase avec d'autres composés agissant sur le diabète ont déjà été décrites. Il s'agit par exemple de l'association de l'Acarbose avec la metformine et de l'Acarbose avec le Glimepiride (WO 0040233). Des études ont montré également un effet synergique de l'association Voglibose avec des sulfonylurées [J Int. Med.Res. ; 1998;26(5);219-232].

L'association spécifique d'un inhibiteur d' α -glucosidase avec un acide 4-oxobutanoïque n'a pas été décrite.

Ainsi, la présente invention a pour but de proposer une composition permettant d'améliorer de manière significative l'état du patient diabétique et plus particulièrement d'optimiser l'utilisation du glucose.

Elle a également pour but de proposer une composition adaptée au traitement du diabète en présentant une importante action sur le syndrome métabolique de l'insulinorésistance et sur la sécrétion précoce d'insuline de courte durée.

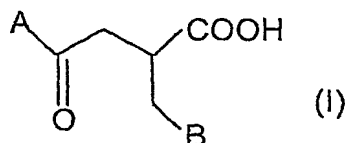
Elle a enfin pour but de proposer une composition particulièrement adaptée aux diabétiques aux divers stades de la maladie.

Ces buts et d'autres sont atteints par la présente invention qui concerne une composition pharmaceutique comprenant en tant que principes actifs au moins un inhibiteur d' α -glucosidase et au moins un composé de formule (I), en association avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

Cette composition est particulièrement appropriée pour traiter le diabète, plus particulièrement le diabète non insulino-dépendant. Elle est particulièrement adaptée pour diminuer l'hyperglycémie du diabète non-insulino-dépendant.

Elle est également particulièrement adaptée pour traiter les pathologies associées au syndrome d'insulinorésistance telles que notamment la dyslipidémie, l'obésité, l'hypertension artérielle, les complications micro- et macro-vasculaires, comme l'athérosclérose, les rétinopathies, les néphropathies et les neuropathies.

Le composé de formule (I) est défini de la manière suivante :



5

dans laquelle les groupes A et B sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi :

- un groupe aryle mono-, bi- ou tricyclique ayant de 6 à 14 atomes de carbone ;
- 10 - un groupe hétéroaromatique choisi parmi les groupes pyridyle, pyrimidyle, pyrrolyle, furyle et thiényle ;
- un groupe alcoyle ayant de 1 à 14 atomes de carbone ;
- un groupe cycloalcoyle ayant de 5 à 8 atomes de carbone ;
- un groupe hétérocyclique saturé choisi parmi les groupes
- 15 tétrahydrofuryle, tétrahydropyrranyle, pipéridinyle et pyrrolidinyle ;

les groupes A et B pouvant porter 1 à 3 substituants choisis parmi un groupe alcoyle en C₁-C₆, alcoxy en C₁-C₆, aryle en C₆-C₁₄, hétéroaryle choisi parmi pyridyle, pyrimidyle, pyrrolyle, furyle et thiényle, aryl (C₆-C₁₄) alcoyle (C₁-C₆), aryl (C₆-C₁₄) alcoyl (C₁-C₆) aryle (C₆-C₁₄), un halogène, un

20 groupe trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, hydroxy, nitro, amino, carboxy, alcoxy (C₁-C₆) carbonyle, carbamoyle, alcoyl(C₁-C₆)sulfonyle, sulfoamino, alcoyl(C₁-C₆) sulfonylamino, sulfamoyle, alcoyl(C₁-C₆)carbonylamino

ou deux des substituants formant un groupe méthylènedioxy, son

25 solvate ou un sel de cet acide.

Dans une forme préférée de réalisation de l'invention, les acides 4-oxo-butanoïques sont ceux de formule (I) dans laquelle A et B sont choisis parmi des groupes aryle.

Comme exemple de groupes aryle, on peut citer les groupes phényle, α -naphtyle, β -naphtyle, fluorényle.

Les groupes alcoyle en C_1 - C_6 peuvent être linéaires ou ramifiés. Comme exemples on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle,
5 isopropyle, butyle, isobutyle, tertibutyle, pentyle.

Les groupes alcoxy en C_1 - C_6 peuvent de même être linéaires ou ramifiés.

Comme exemples on peut citer les groupes méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy.

10 Les halogènes peuvent être choisis parmi le fluor, le chlore, le brome et l'iode.

La présente invention englobe également les formes tautomères des composés de formule générale (I), les énantiomères, diastéréoisomères et épimères de ces composés, ainsi que leurs solvates.

15 Des exemples de sels des composés de formule générale (I) incluent des sels pharmacologiquement acceptables, tels que les sels de sodium, sels de potassium, sels de magnésium, sels de calcium, sels d'amine et autres sels du même type (aluminium, fer, bismuth, etc.).

Dans un mode de réalisation préféré, les acides 4-oxo-
20 butanoïques sont choisis parmi :

- l'acide 2-benzyl-4-(4-méthoxyphényl)-4-oxobutanoïque
- l'acide 2-benzyl-4-(4-fluorophényl)-4-oxobutanoïque
- l'acide 2-cyclohexylméthyl-4-(4-méthoxyphényl)-4-oxobutanoïque
- l'acide 2-benzyl-4-phényl-4-oxobutanoïque
- 25 - l'acide 2-(β -naphthylméthyl)-4-phényl-4-oxobutanoïque
- l'acide 2-benzyl-4-(β -naphtyl)-4-oxobutanoïque
- l'acide 2-[(4-chlorophényl)méthyl]-4-(4-méthoxyphényl)-4-oxobutanoïque
- l'acide 2-benzyl-4-(4-méthylphényl)-4-oxobutanoïque
- 30 - l'acide 4-(4-fluorophényl)-2-[(4-méthoxyphényl)méthyl]-4-oxobutanoïque

- l'acide 2-benzyl-4-(3,4-méthylènedioxyphényl)-4-oxobutanoïque
 - l'acide 2-benzyl-4-cyclohexyl-4-oxobutanoïque
 - l'acide 4-phényl-2-[(tétrahydrofur-2-yl)méthyl]-4-oxobutanoïque,
- les solvates, les énantiomères et les sels de ces acides.

5 De façon avantageuse, l'acide 4-oxo-butanoïque est choisi parmi :

- l'acide (-) 2-benzyl-4-(4-méthoxyphényl)-4-oxobutanoïque
- l'acide (+) 2-benzyl-4-(4-méthoxyphényl)-4-oxobutanoïque
- l'acide (-) 2-benzyl-4-(4-fluorophényl)-4-oxobutanoïque
- l'acide (+) 2-benzyl-4-(4-fluorophényl)-4-oxobutanoïque.

10

Les inhibiteurs d' α -glucosidase qui sont donc des agents anti-hyperglycémians sont plus particulièrement choisis parmi l'Acarbose, le Miglitol, le Voglibose et l'Emiglitate.

15 Les compositions de l'invention contiennent des quantités thérapeutiquement efficaces des différents principes actifs. Les rapports des quantités respectives d'inhibiteur d' α -glucosidase et de composé de formule (I) varient donc en conséquence.

De manière préféré, le rapport pondéral d'inhibiteur d' α -glucosidase au composé de formule (I) varie de 10^{-3} à 40, de préférence de 10^{-3} à 10, 20 mieux encore de 10^{-3} à 5.

Les compositions de l'invention sont préférablement administrées par voie parentérale ou mieux encore par voie orale, les autres voies d'administration n'étant cependant pas exclues, telles que par exemple l'administration par voie rectale.

25 Lorsque l'administration par voie orale est envisagée, les compositions de l'invention se trouvent sous la forme de gélules, comprimés effervescents, comprimés nus ou enrobés, sachets, dragées, ampoules ou solutés buvables, microgranules ou formes à libération prolongée.

Lorsque l'administration par voie parentérale est envisagée, les 30 compositions de l'invention se trouvent sous la forme de solutés et

suspensions injectables conditionnées en ampoules ou flacons pour perfusion veineuse lente.

Les formes pour l'administration orale sont préparées par mélange de la substance active avec différents types d'excipients ou de véhicules tels que des charges, des agents de désagrégation (ou de délitement), des
5 liants, des colorants, des agents correcteurs de goût et analogues, et puis, mise en forme du mélange.

Le colorant peut être n'importe lequel de ceux autorisés pour une utilisation galénique.

10 Des exemples d'agents correcteurs de goût englobent le cacao en poudre, la menthe, le bornéol et la cannelle en poudre.

Comme exemples de liants, on peut citer la polyvinylpyrrolidone, l'hydroxypropylméthylcellulose, l'acide alginique, le carbomer, la carboxyméthylcellulose, la dextrine, l'éthylcellulose, l'amidon, l'alginate de
15 sodium, le polyméthacrylate, la maltodextrine, le glucose liquide, le silicate de magnésium et d'aluminium, l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, l'éthylcellulose, la méthylcellulose et la gomme guar.

En tant qu'agent de désagrégation, il est possible d'utiliser l'acide
20 alginique, la carboxyméthylcellulose de sodium, le dioxyde de silicium colloïdal, la croscarmellose sodique, la crospovidone, la gomme guar, le silicate de magnésium et d'aluminium, la méthylcellulose, la cellulose microcristalline, la cellulose en poudre, l'amidon pré-gélatiné, l'alginate de sodium et le glycolate d'amidon et de sodium.

25 Des charges sont, par exemple, la cellulose, le lactose, l'hydrogénophosphate de calcium et la cellulose microcristalline.

Les comprimés peuvent être obtenus de façon conventionnelle par compression de granulés en présence d'un ou plusieurs lubrifiants. Des lubrifiants appropriés sont le stéarate de calcium, le monostéarate de
30 glycéryle, le palmitostéarate de glycéryle, l'huile de ricin hydrogénée, l'huile végétale hydrogénée, l'huile minérale allégée, le stéarate de magnésium, le

polyéthylèneglycol, le benzoate de sodium, le laurylsulfate de sodium, le fumarate de sodium stéarylé, l'acide stéarique, le talc et le stéarate de zinc. Ces comprimés peuvent être ensuite enrobés de l'aide de polymères en solution ou suspension, tels que l'hydroxypropylméthylcellulose ou l'éthylcellulose.

Les granulés utilisés pour ce faire sont par exemple préparés par mise en œuvre du procédé de granulation par voie humide à partir d'un mélange des principes actifs avec un ou plusieurs excipients tels qu'un liant, un agent de délitement (ou agent de désagréation) et une charge.

Pour l'obtention de capsules dures, le mélange des principes actifs avec une charge appropriée (par exemple du lactose) est incorporé dans des capsules de gélatine vides éventuellement en présence d'un agent lubrifiant tel que le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le talc ou le stéarate de zinc.

Des gélules ou capsules souples sont préparées par solubilisation des principes actifs dans un solvant approprié (par exemple du polyéthylèneglycol) puis incorporation dans des capsules souples.

Les formes pour l'administration parentérale sont obtenues de façon conventionnelle par mélange des principes actifs avec des tampons, des agents stabilisants, des conservateurs, des agents solubilisants, des agents isotoniques et des agents de mise en suspension. Conformément aux techniques connues, ces mélanges sont ensuite stérilisés puis conditionnés sous la forme d'injections intraveineuses.

A titre de tampon, l'homme du métier pourra utiliser des tampons à base de sels de phosphate organique.

Des exemples d'agents de mise en suspension englobent le méthylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, l'acacia et la carboxyméthylcellulose sodique.

Des exemples d'agent de solubilisation englobent l'huile de ricin solidifiée par du polyoxéthylène, le polysorbate 80, le nicotinamide ou le macrogol.

En outre, des stabilisants utiles selon l'invention sont le sulfite de sodium et le métrasulfite de sodium, tandis que l'on peut citer le p-hydroxybenzoate de sodium, l'acide sorbique, le crésol et le chlorocrésol en tant que conservateurs. Pour la préparation de solution ou de suspension
5 orale, les principes actifs sont dissous ou mis en suspension dans un véhicule approprié avec un agent dispersant, un agent humectant, un agent de mise en suspension (par exemple la polyvinylpyrrolidone), un conservateur (tel que le méthylparaben ou le propylparaben), un agent correcteur de goût ou un colorant.

10 Pour la préparation de suppositoires, les principes actifs sont mélangés de façon connue en soi à un constituant de base approprié tel que du polyéthylèneglycol ou des glycérides hémi-synthétiques.

Pour la préparation de microcapsules, les principes actifs sont combinés à des diluants appropriés, des stabilisants appropriés, des agents
15 favorisant la libération prolongée des substances actives ou tout autre type d'additif pour la formation d'un noyau central qui est ensuite revêtu d'un polymère approprié (par exemple une résine hydrosoluble ou une résine insoluble dans l'eau). Les techniques connues de l'homme du métier seront utilisées à cet effet.

20 Les microcapsules ainsi obtenues sont ensuite éventuellement formulées dans des unités de dosage appropriées.

La présente invention a également pour objet l'utilisation d'un inhibiteur d' α -glucosidase en association avec un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus pour la préparation d'une association médicamenteuse
25 destinée à traiter le diabète, plus particulièrement le diabète non insulino-dépendant.

Selon un autre de ses aspects, l'invention concerne l'utilisation d'un inhibiteur d' α -glucosidase en association avec ledit composé de formule (I) pour la préparation d'une association médicamenteuse destinée à réduire
30 l'hyperglycémie du diabète non insulino-dépendant.

La présente invention a aussi pour objet un procédé pour traiter le diabète, plus particulièrement le diabète non insulino-dépendant, d'un mammifère, comprenant l'administration chez ledit mammifère de la composition selon la présente invention.

5 Lorsque l'inhibiteur d' α -glucosidase et le composé de formule (I) sont incorporés dans la même dose unitaire, la dose unitaire comprend préféablement de 0,1 mg à 400 mg d'inhibiteur d' α -glucosidase (la dose dépend notamment des actifs considérés).

Lorsque l'inhibiteur d' α -glucosidase est choisi parmi le miglitol ou
10 l'acarbose, la dose unitaire comprend préféablement de 10 mg à 400 mg d'inhibiteur d' α -glucosidase. Lorsque l'inhibiteur d' α -glucosidase est le voglibose, la dose unitaire comprend préféablement de 0,1 mg à 1 mg de voglibose.

De façon avantageuse, la dose unitaire comprend dans ce cas de
15 12,5 à 400 mg de composé de formule (I) (la dose dépendant notamment des actifs considérés).

La posologie dépend naturellement de l'actif considéré, du mode d'administration, de l'indication thérapeutique, de l'âge du patient et de son état.

20 De façon particulière, la posologie journalière varie entre 0,1 mg et 1 g d'inhibiteur d' α -glucosidase et entre 25 et 400 mg de composé de formule (I).

Des exemples concrets mais non limitatifs de l'invention vont maintenant être présentés. Les pourcentages donnés sont exprimés en poids sauf mention contraire.

25

30

EXEMPLE 1 :

On prépare un comprimé ayant la composition suivante :

	masse en mg	% en poids
Composé P*	50	27,8
Acarbose	75	41,7
Cellulose Microcristalline	15	8,3
Lactose poudre fine	20	11,1
Hydroxy propyl cellulose	7	3,9
Croscarmellose sodique	10	5,6
Silice Colloïdale (Aérosil®)	1,5	0,8
Stéarate de Mg	1,5	0,8

* Composé P : acide (+) 2-benzyl-4-(4-fluorophényl)-4-oxobutanoïque.

5

EXEMPLE 2 :

On prépare un comprimé ayant la composition suivante :

	masse en mg	% en poids
Composé P*	50	17,9
Acarbose	150	53,6
Cellulose Microcristalline	22	7,9
Lactose poudre fine	28	10,0
Hydroxy propyl cellulose	11	3,9
Croscarmellose sodique	15	5,4
Silice Colloïdale (Aérosil®)	2	0,7
Stéarate de Mg	2	0,7

* Composé P : acide (+) 2-benzyl-4-(4-fluorophényl)-4-oxobutanoïque.

EXEMPLE 3 :

On prépare un comprimé ayant la composition suivante :

	masse en mg	% en poids
Composé P*	100	40,0
Acarbose	75	30,0
Cellulose Microcristalline	22	8,8
Lactose poudre fine	24	9,6
Hydroxy propyl cellulose	12	4,8
Croscarmellose sodique	13	5,2
Silice Colloïdale (Aérosil®)	2	0,8
Stéarate de Mg	2	0,8

* Composé P : acide (+) 2-benzyl-4-(4-fluorophényl)-4-oxobutanoïque.

5

EXEMPLE 4 :

On prépare un comprimé ayant la composition suivante :

	masse en mg	% en poids
Composé P*	100	28,6
Acarbose	150	42,9
Cellulose Microcristalline	25	7,1
Lactose poudre fine	35	10,0
Hydroxy propyl cellulose	15	4,3
Croscarmellose sodique	19	5,4
Silice Colloïdale (Aérosil®)	3	0,9
Stéarate de Mg	3	0,9

*Composé P : acide (+) 2-benzyl-4-(4-fluorophényl)-4-oxobutanoïque.

EXEMPLE 5 :

On prépare un comprimé ayant la composition suivante :

	masse en mg	% en poids
Composé P*	200	51,3
Acarbose	75	19,2
Cellulose Microcristalline	30	7,7
Lactose poudre fine	40	10,3
Hydroxy propyl cellulose	15	3,8
Croscarmellose sodique	22	5,6
Silice Colloïdale (Aérosil®)	4	1,0
Stéarate de Mg	4	1,0

*Composé P : acide (+) 2-benzyl-4-(4-fluorophényl)-4-oxobutanoïque.

5

EXEMPLE 6 :

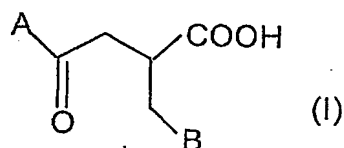
On prépare un comprimé ayant la composition suivante :

	masse en mg	% en poids
Composé P*	200	40,8
Acarbose	150	30,6
Cellulose Microcristalline	35	7,1
Lactose poudre fine	50	10,2
Hydroxy propyl cellulose	20	4,1
Croscarmellose sodique	27	5,5
Silice Colloïdale (Aérosil®)	4	0,8
Stéarate de Mg	4	0,8

* Composé P : acide (+) 2-benzyl-4-(4-fluorophényl)-4-oxobutanoïque.

REVENDECATIONS

1. Composition pharmaceutique comprenant, en tant que principes actifs, (i) au moins un inhibiteur d' α -glucosidase et (ii) au moins un composé de formule (I) en association avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables, le composé de formule (I) étant défini de la manière suivante :



dans laquelle les groupes A et B sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi :

- un groupe aryle mono-, bi- ou tricyclique ayant de 6 à 14 atomes de carbone ;
- un groupe hétéroaromatique choisi parmi les groupes pyridyle, pyrimidyle, pyrrolyle, furyle et thiényle ;
- un groupe alcoyle ayant de 1 à 14 atomes de carbone ;
- un groupe cycloalcoyle ayant de 5 à 8 atomes de carbone ;
- un groupe hétérocyclique saturé choisi parmi les groupes tétrahydrofuryle, tétrahydropyrranyle, pipéridinyle et pyrrolidinyle ;

les groupes A et B pouvant porter 1 à 3 substituants choisis parmi un groupe alcoyle en C₁-C₆, alcoxy en C₁-C₆, aryle en C₆-C₁₄, hétéroaryle choisi parmi pyridyle, pyrimidyle, pyrrolyle, furyle et thiényle, aryl (C₆-C₁₄) alcoyle (C₁-C₆), aryl (C₆-C₁₄) alcoyl (C₁-C₆) aryle (C₆-C₁₄), un halogène, un groupe trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, hydroxy, nitro, amino, carboxy, alcoxy (C₁-C₆) carbonyle, carbamoyle, alcoyl(C₁-C₆)sulfonyle,

sulfoamino, alcoyl(C₁-C₆) sulfonylamino, sulfamoyle, alcoyl(C₁-C₆)carbonylamino

ou deux des substituants formant un groupe méthylènedioxy, son solvate ou un sel de cet acide.

5 2. Composition selon la revendication 1, pour traiter le diabète.

3. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, pour traiter le diabète non insulino-dépendant.

4. Composition selon la revendication 1, pour traiter au moins une des pathologies associées au syndrome d'insulinorésistance, plus
10 particulièrement choisie parmi la dyslipidémie, l'obésité, l'hypertension artérielle, les complications micro- et macro-vasculaires, comme l'athérosclérose, les rétinopathies, les néphropathies et les neuropathies.

5. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le rapport pondéral d'inhibiteur
15 d' α -glycosidase au composé de formule (I) varie de 10^{-3} à 40, de préférence de 10^{-3} à 10, mieux encore de 10^{-3} à 5.

6. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'inhibiteur d' α -glucosidase est choisi parmi l'Acarbose, le Miglitol, le Voglibose et
20 l'Emiglitate.

7. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le composé de formule (I) est choisi parmi :

- l'acide 2-benzyl-4-(4-méthoxyphényl)-4-oxobutanoïque
- 25 - l'acide 2-benzyl-4-(4-fluorophényl)-4-oxobutanoïque
- l'acide 2-cyclohexylméthyl-4-(4-méthoxyphényl)-4-oxobutanoïque
- l'acide 2-benzyl-4-phényl-4-oxobutanoïque
- l'acide 2-(β -naphthylméthyl)-4-phényl-4-oxobutanoïque
- l'acide 2-benzyl-4-(β -naphtyl)-4-oxobutanoïque
- 30 - l'acide 2-[(4-chlorophényl)méthyl]-4-(4-méthoxyphényl)-4-oxobutanoïque

- l'acide 2-benzyl-4-(4-méthylphényl)-4-oxobutanoïque
 - l'acide 4-(4-fluorophényl)-2-[(4-méthoxyphényl)méthyl]-4-oxobutanoïque
 - l'acide 2-benzyl-4-(3,4-méthylènedioxyphényl)-4-oxobutanoïque
 - l'acide 2-benzyl-4-cyclohexyl-4-oxobutanoïque
 - l'acide 4-phényl-2-[(tétrahydrofur-2-yl)méthyl]-4-oxobutanoïque,
- les solvates, les énantiomères et les sels de ces acides.

8. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce que le composé de formule (I) est choisi parmi :

- l'acide (-) 2-benzyl-4-(4-méthoxyphényl)-4-oxobutanoïque
- l'acide (+) 2-benzyl-4-(4-méthoxyphényl)-4-oxobutanoïque
- l'acide (-) 2-benzyl-4-(4-fluorophényl)-4-oxobutanoïque
- l'acide (+) 2-benzyl-4-(4-fluorophényl)-4-oxobutanoïque.

9. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, appropriée à une administration par voie orale.

10. Utilisation d'un inhibiteur d' α -glucosidase en association avec un composé de formule (I) tel que défini dans la revendication 1, pour la préparation d'une association médicamenteuse destinée à traiter le diabète.

11. Utilisation selon la revendication 10, pour la préparation d'une association médicamenteuse destinée à traiter le diabète non insulino-dépendant.

12. Utilisation d'un inhibiteur d' α -glucosidase en association avec un composé de formule (I) tel que défini dans la revendication 1, pour la préparation d'une association médicamenteuse destinée à traiter au moins une des pathologies associées au syndrome d'insulinorésistance, plus particulièrement choisie parmi la dyslipidémie, l'obésité, l'hypertension artérielle, les complications micro- et macro-vasculaires, comme l'athérosclérose, les rétinopathies, les néphropathies et les neuropathies.

13. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 10 à 12, caractérisée en ce que l'inhibiteur d' α -glucosidase est choisi parmi l'Acarbose, le Miglitol, le Voglibose et l'Emiglitate.

14. Utilisation selon l'une des revendications 10 à 13, caractérisée en ce que le composé de formule (I) est choisi parmi :

- l'acide 2-benzyl-4-(4-méthoxyphényl)-4-oxobutanoïque
- l'acide 2-benzyl-4-(4-fluorophényl)-4-oxobutanoïque
- 5 - l'acide 2-cyclohexylméthyl-4-(4-méthoxyphényl)-4-oxobutanoïque
- l'acide 2-benzyl-4-phényl-4-oxobutanoïque
- l'acide 2-(β -naphthylméthyl)-4-phényl-4-oxobutanoïque
- l'acide 2-benzyl-4-(β -naphtyl)-4-oxobutanoïque
- l'acide 2-[(4-chlorophényl)méthyl]-4-(4-méthoxyphényl)-4-
- 10 oxobutanoïque
- l'acide 2-benzyl-4-(4-méthylphényl)-4-oxobutanoïque
- l'acide 4-(4-fluorophényl)-2-[(4-méthoxyphényl)méthyl]-4-
- oxobutanoïque
- l'acide 2-benzyl-4-(3,4-méthylènedioxyphényl)-4-oxobutanoïque
- 15 - l'acide 2-benzyl-4-cyclohexyl-4-oxobutanoïque
- l'acide 4-phényl-2-[(tétrahydrofur-2-yl)méthyl]-4-oxobutanoïque,
- les solvates, les énantiomères et les sels de ces acides.

15. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 10 à 14, caractérisée en ce que l'association médicamenteuse se présente sous la

20 forme d'une dose unitaire contenant un inhibiteur d' α -glucosidase et un composé de formule (I).

16. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée en ce que la dose unitaire comprend de 0,1 mg à 400 mg d'un inhibiteur d' α -glucosidase et de 12,5 à 400 mg de composé de formule (I).

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 1.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 300301

Vos références pour ce dossier

(facultatif)

BFF 01/0562

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

01 17041

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Composition pharmaceutique comprenant un inhibiteur d'alpha-glucosidase et un acide 4-oxo-butanoïque et son utilisation pour traiter le diabète.

LE(S) DEMANDEUR(S) :

LIPHA

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).

Nom

MOINET

Prénoms

Gérard

Adresse

Rue

15, rue Lamartine

Code postal et ville

91400 ORSAY

FRANCE

Société d'appartenance (facultatif)

Nom

Prénoms

MARAIS

Dominique

Adresse

Rue

3, chemin des Pouillères

Code postal et ville

78250 MEULAN

FRANCE

Société d'appartenance (facultatif)

Nom

Prénoms

Adresse

Rue

Code postal et ville

Société d'appartenance (facultatif)

DATE ET SIGNATURE(S)

DU (DES) DEMANDEUR(S)

OU DU MANDATAIRE

(Nom et qualité du signataire)

Paris, le 1er février 2002

C. JACOBSON
n° 92.1119